

УДК 66.899.3.-085.21-053.5

ПРИМЕНЕНИЕ НООТРОПОВ ПРИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Фардиева Р. М., Залялютдинова Л. Н.

ГБОУ ВПО Каз ГМУ Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань ул. Бутлерова, 49), e-mail: heabr@mail.ru

Оказание помощи детям с ограниченными интеллектуальными возможностями носит комплексный и индивидуальный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные воздействия. Для лечения когнитивного дефицита применяются ноотропы. Данная группа препаратов улучшает умственную работоспособность мозга, активизирует процессы обучения, при этом благодаря своей амфотропности не воздействует на высшую нервную деятельность и психику человека при здоровом состоянии. В данном обзоре представлены препараты, применяемые в педиатрической практике при интеллектуальной недостаточности: пирацетам (ноотропил), пантогам, аминалон, энцефабол (пиритинол), семакс, глицин, фенибут, мексидол и димефосфон. Сегодня психотерапия раннего возраста находится в начале своего становления и требует активного продолжения работы по поиску и изучению новых эффективных и безопасных ноотропов.

Ключевые слова: ноотропы, интеллектуальная недостаточность, умственная работоспособность, нейрофармакология, антиоксидант, дети.

USE NOOTROPICS FOR MENTAL DISORDERS IN CHILDREN

Fardieva R. M., Zalyalyutdinova L. N.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov Street,49),e-mail: heabr@mail.ru

Medical aid to children with decreased intellectual capabilities has a complex and individual approach, including both medicinal and medication-free influences. Nootrop medications are used to treat cognitive deficiency. This group of drugs improves mental capabilities of brain, activates educational processes. At the same time this pharmacodynamical features do not affect the higher neural functions and human psychological state in healthy individuals. This review contains information about major drugs used in neuropharmacology in children for intellectual deficiency, i.e. piracetam, pantogam, aminalon, piitinol, semax, glycine, fenibut, meksidol and dimefosfon. Nowadays pediatric psychopharmacology is in the very first stages and requires active cooperation with neighbor specialties especially in the field of new effective nootropics screening, preclinical study and clinical approbation.

Keywords: nootropics, intellectual impairment, mental performance, neuropharmacology, antioxidant, children.

Введение. Психическое здоровье является одной из составляющей здоровья, на основе чего человек реализует свои эмоции и способности познавать и общаться. В состоянии психического здоровья индивидум эффективнее справляется с жизненными процессами, работает более продуктивно и плодотворно, и имеет больше возможностей приносить пользу собственному обществу [23]. К сожалению, реальность сегодня такая: во многих странах дети с ограниченными интеллектуальными возможностями и их семьи остаются одной из самых уязвимых групп населения, так как по-прежнему много детей, желающих участвовать в жизни общества, сталкиваются с многочисленными барьерами, которые ограничивают круг профессионально трудовой деятельности [8, 12, 13, 23]. Инициатива ВОЗ направлена на обеспечение реализации права на здоровье детей с ограниченными интеллектуальными возможностями, чтобы они получали поддержку при всякой возможности жить полноценной жизнью как равноправные, активные и признанные члены общества [17].

Оказание помощи детям с ограниченными интеллектуальными возможностями носит комплексный и индивидуальный характер, который объединяет немедикаментозные и медикаментозные воздействия [8, 13]. Для лечения когнитивного дефицита применяются препараты, относящиеся к группе ноотропов. В свою очередь, ноотропные средства, как отдельная группа сформировалась в начале 70-х годов прошлого столетия [1, 5, 6, 10, 28, 30]. Ноотропы влияют на основные нейромедиаторные системы, на метаболизм нейронов головного мозга, оказывают антигипоксическое действие, защищают клетки мозга от неблагоприятного воздействия (церебропротективное действие), улучшает умственную работоспособность мозга, внимание, речь, активизируют процессы обучения (ноотропное действие); улучшают память, способность к воспроизведению информации и переводу текущей информации в долговременную память (мнемотропное действие) [7, 20, 21, 30, 31, 32].

В педиатрической практике при интеллектуальной недостаточности нейрофармакологами применяются следующие ноотропы: пирацетам, пантогам, аминалон, энцефабол, семакс, глицин, фенибут, мексидол и димефосфон.

Пирацетам-(ноотропил)(химическая структура-2-оксо-1 пирролидинацетамид) – считается не только родоначальником группы ноотропов, но и «золотым стандартом» в лечении [7, 18]. Получены более 1500 веществ подобного строения, хотя в лечебной практике применяются лишь 12 препаратов [1]. Этот препарат обладает широкой терапевтической активностью, что отличает его от других представителей [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 10]. Способствует активации ассоциативных процессов в ЦНС, нормализует соотношение АТФ/ НДФ, стимулирует интегративную деятельность мозга и интеллектуальную активность, улучшает память, внимание, облегчает процессы обучения, повышает умственную работоспособность мозга. В педиатрической практике применяется у детей при умственной отсталости различной этиологии, рассеянности, снижении концентрации внимания, а также может применяться для профилактики развития церебральных расстройств у новорожденных повышенной группы риска (асфиксия или гипоксия в родах, недоношенность, нарушение питания вследствие плацентарной недостаточности). В основном побочные эффекты проявляются повышенной возбудимостью, раздражительностью, головокружением, нарушением сна – преимущественно бессонницей, в единичных случаях сексуальным возбуждением, и иногда диспептическими нарушениями [5, 33]. Еще одним из серьезных осложнений является снижение порога судорожной активности, что может привести к активации эпилептических приступов [27].

Важное значение имеет и взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

пирацетам усиливает эффект психостимуляторов, непрямых антикоагулянтов, антиангинальных препаратов, а также центральные эффекты гормонов щитовидной железы (беспокойство, тремор, раздражительность, нарушение сна) [5]. Снижает потребность в нитроглицерине. Сочетание его с нейролептиками, применяемыми в педиатрической практике, приводит к усилению выраженности экстрапирамидных расстройств [5, 27].

Популярными среди ноотропов является аминалон и пантогам. По химической структуре пантогам представляет собой кальциевую соль пантоил-у-аминомасляной кислоты и является высшим гомологом пантотеновой кислоты (витамина B5), в которой b-аланин замещен на гаммааминомасляную кислоту (ГАМК). Данное соединение, названное гопантеновой кислотой, было синтезировано японскими исследователями в начале 1950-х годов. Гопантеновая кислота является естественным метаболитом ГАМК-тормозного медиатора ЦНС, но в отличие от ГАМК, имеет в молекуле пантоильный радикал, который обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать выраженное воздействие на функциональную активность мозга [24, 25, 26]. Действие препарата обусловлено прямым влиянием пантогама на ГАМК_B-рецептор-канальный комплекс. Пантогам обладает ноотропным и противосудорожным действием. Он повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность, усиливает энергетические процессы в головном мозге и улучшает церебральный кровоток [12, 15]. Необходимо отметить, что это один из немногих препаратов, который не вызывает возбуждения и двигательной расторможенности, что позволяет применять его у детей, страдающих эпилепсией [24]. Он разрешен к применению детям грудного возраста. Обычно препарат переносится хорошо и достаточно безопасен. Лишь иногда могут возникнуть: чувство жара, бессонница, тошнота, колебания артериального давления, связаны с вазоактивным свойством, в первые дни приема препарата [6, 27].

Аминалон по химической структуре представляет собой гамма-аминомасляную кислоту. Через гематоэнцефалический барьер при обычных способах введения проникает плохо. Механизм действия основан на взаимодействии с ГАМК-ергическими рецепторами [4]. Препарат по клинической эффективности уступает пирацетаму, но в отличие от него не дает стимулирующих эффектов. Способствует улучшению динамики нервных процессов, улучшает память, речь, уменьшает вестибулярные расстройства после травм головного мозга [6, 7]. У детей аминалон применяют при умственной отсталости, которая сопровождается снижением психической активности [24, 26]. К тому же аминалон имеет определенный

потенциал межлекарственного взаимодействия – усиливает эффекты анксиолитиков, снотворных, противосудорожных, бензодиазепиновых средств, что может привести, в свою очередь, к избыточному угнетению ЦНС [5, 27].

Глицин, является нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие [10, 26]. Нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС, улучшает умственную работоспособность мозга, уменьшает раздражительность, нормализует сон. Его применяют при психоэмоциональном напряжении, повышенной возбудимости, неврозах, нарушениях сна, и при умственной отсталости у детей [24, 25]. Препарат с редкими побочными аллергическими реакциями, является пищевой добавкой (код – Е 640). Лишь при приеме большого количества таблеток (10 и более), возможен эффект интенсификации сновидений. При взаимодействии с антиконвульсантами снижает их токсичность, при сочетании с транквилизаторами, снотворными, нейролептиками усиливает эффект торможения ЦНС [5, 27].

Фенибут-производное γ -аминобутировой кислоты и фенилэтиламина, обладающий транквилизирующим, противосудорожным действием, проявляет седативный и ноотропный эффекты, уменьшает чувство тревоги, напряжения, а также продлевает и усиливает действие нейролептиков, снотворных средств и наркотических препаратов [18, 24, 27]. Чаще всего его назначают детям с повышенной возбудимостью, нервозностью. Чаще всего у многих детей развивается синдром отмены. Может вызвать тошноту, головную боль, сонливость и аллергическую реакцию, в редких случаях вызывает повышенную возбудимость и нервозность [5, 27].

Семакс является одним из первых отечественных лекарственных препаратов пептидной природы, разработанный в Институте молекулярной генетики РАН. Синтетический аналог адренокортикотропного гормона, полностью лишен гормональной активности [18, 21, 26]. Проявляет адаптагенное, антиоксидантное, ангиопротективное, нейротрофическое и выраженное ноотропное действие. Он действует на функции переднего мозга: улучшает консолидацию памяти, повышает способность к обучению. Уже в малых дозах способствует улучшению энергетических процессов мозга, повышает устойчивость к гипобарической и сосудистой гипоксии, к стрессовым воздействиям. Препарат хорошо переносится, при длительном применении возможно слабое раздражение слизистой оболочки носа [24]. Препарат противопоказан при повышенной тревожности, при острых психозах, судорогах в анамнезе, а также детям до 5 лет [27].

Пиритинол (Энцефабол), являющийся удвоенной с помощью дисульфидного мостика молекулой пиридоксина (витамина В6, обладающего антигипоксическим действием), лишен

витаминой активности, очень хорошо проявляет ноотропные свойства (активирует мышление, память, улучшает концентрацию внимания), а также оказывает седативный и антидепрессивный эффект [1, 4]. Детям до 7 лет препарат дают в форме суспензии, старшим – в виде таблеток. Малотоксичный препарат, редко проявляются диспептические расстройства, у детей – нарушение сна, поэтому назначают в первую половину дня. Также возможно в отдельных случаях головокружение, боли в суставах, выпадение волос, снижение аппетита, изменение вкуса, холестаза, повышение уровня трансаминаз. При взаимодействии с другими препаратами увеличивает вероятность развития и выраженность побочных эффектов препаратов золота, сульфасалазина, и пенициллина [5, 27]. Он противопоказан при выраженном психомоторном возбуждении, при тяжелых заболеваниях печени, почек, судорожных состояниях, при аутоиммунных состояниях [26].

Основной фармакологический эффект антиоксидантов с ноотропными свойствами заключается в ингибировании процессов свободно-радикального окисления, выведение из организма свободных радикалов, а также улучшение пластичности нейронов [11, 12, 14, 19]. На сегодня арсенал лекарств данной группы пополняется все больше. Это связано с тем, что препараты данной группы, во-первых, воздействуют на ключевые моменты патогенеза развития различных заболеваний, во-вторых, широкий спектр действия способствует применению в различных областях медицины [19, 21].

Впервые в начале 1960-х годов на основе производных гидроксипиридина и эстрогенов путем изменения структуры витамина В6 (пиридоксол) с целью придания антиоксидантных свойств Л. Д. Смирновым, К. М. Дюмаевым, В. И. Кузьминым были синтезированы мексидол и эмоксипин, оригинальные отечественные препараты из группы антиоксидантов [16]. Данные препараты обладают уникальными фармакологическими свойствами благодаря антиоксидантной и антигипоксантажной активности [10, 11, 16]. Благодаря тому, что мексидол повышает соотношение липид-белок, улучшает состояния бислоя, уменьшает вязкость липидного бислоя, увеличивает ее текучесть, оказывает модулирующее влияние на рецепторные комплексы (в том числе, ГАМК, бензодиазепинового, ацетилхолинового), активирует ферменты (супероксиддисмутаза, церулоплазмина и другие антиоксидантные ферменты); восстанавливает функционирование ионных каналов, стабилизирует мембрану клетки; активирует функциональное состояние митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке, тем самым повышает устойчивость ткани мозга к ишемии и гипоксии [11, 19]. Антигипоксический эффект объясняется прямым окислением сукцината, который входит в его состав, об этом свидетельствует усиление эндогенного дыхания, с восстановлением флавопротеидов [9]. Были получены результаты, свидетельствующие, что мексидол обладает выраженной способностью улучшать нарушения памяти, внимания,

процесов обучения, вызванные неблагоприятными воздействиями [9, 11]. По данным Левитина Е. В. мексидол положительно влияет на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень продуктов перекисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС [19].

Димефосфон, оригинальный отечественный препарат, является фосфорорганическим соединением, не проявляющий антихолинэстеразное действие. В основе широкого спектра действия лежит способность димефосфона на биохимическом уровне включаться в метаболические процессы организма, оказывая при этом вазоактивное, нейропротекторное, антигипоксическое, церебропротекторное, антиоксидантное и антиацидотическое действие [22]. Акберовой С. А. были изучены влияние димефосфона на интеллектуально-мнестические функции мозга у детей с интеллектуальной недостаточностью. После терапии димефосфоном у детей улучшались память, внимание, процессы обобщений и исключений. Эффективность димефосфона была сопоставима с ноотропилем, однако он не усугублял синдром двигательной расторможенности детей, что характерно для ноотропила [2].

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодня арсенал лекарственных средств, применяемых у детей для коррекции когнитивного дефицита, небольшой, и психотерапия раннего возраста находится в начале своего становления, и требует активного продолжения работы по поиску новых и изучение эффективных и безопасных ноотропов.

Список литературы

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И., Вериги Н. И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Рос. психиатр. журн. – 2001. – № 1. – С. 46–53.
2. Акберова С. А. Сравнительная оценка влияния димефосфона и ноотропила на интеллектуально-мнестические и эмоционально-волевые нарушения у детей при интеллектуальной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1993. – 17 с.
3. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. – 2005. – № 13. – С. 19–25.
4. Бойко С. С., Вицкова Г. Ю., Жердев В. П. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т. 60. – № 6. – С. 60–70.
5. Бурчинский С. Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рац. фармакотер. – 2007. – № 1. – С. 62–66.

6. Бурчинский С. Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. К., 2004. – 21 с.
7. Бурчинский С. П. Ноотропы-рацетамы: смена поколений // Семейна медицина. – 2008. – № 1. – С. 106–110
8. Буторин Г. Г., Буторина Н. Е. Специализированная помощь лицам с умственной отсталостью: перспективы и проблемы развития // Развитие биопсихосоциального подхода в сфере охраны психического здоровья. – Томск, 2005. – Вып. 1. – С. 26–30.
9. Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Экспериментальная и клиническая фармакология // – 2011. – № 5. – С. 17–25.
10. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – № 61 (4). – С. 3–9.
11. Воронина Т. А. Мексидол, основные нейропсихотропные эффекты и механизмы действия // Поликлиника. – 2009. – № 5. – С. 32–36.
12. Воробьева О. В. Ноотропные препараты – новые возможности известных лекарств // Consilium Medicum (Ревматология и неврология). – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 7–11.
13. Гильманов А. А., Менделевич Б. Д. О некоторых проблемах психиатрической службы Республики Татарстан на современном этапе // Ж. «Неврологический вестник» им. В. М. Бехтерева. – 2007. Т. XXXIX. – Вып. 3. – С. 91–93.
14. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 3–7.
15. Давыдова И. А. Клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия препаратов с ноотропными свойствами: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 167 с.
16. Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М., 1995. – 272 с.
17. Европейский план действий по охране психического здоровья: проблемы и пути их решения // Мат. Европ. конф. ВОЗ на уровне министров по охране псих. здоровья. – Хельсинки (Финляндия). 2005. 12–15 января.
18. Ковалев Г. В., Музыченко А. П. Применение ноотропных средств в психиатрии и наркологии // Ноотропные средства. – Волгоград, 1990. – С. 217–294.
19. Левитина Е. В., Петрушина А. Д. Патогенетическое обоснование применения Мексидола в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 6. – С. 4–6.
20. Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Стец В. Р., Сидорова И. В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 14 (155). – С. 10.
21. Мосолов С. Н. Современные тенденции развития психофармакологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998. – № 5. – С. 12–19.

22. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. 2-е изд. / Визель А. О., Гараев Р. С. [отв. ред. О. Г. Синяшин]. – Казань: Изд-во «Печать-Сервис XXI век», 2012. – 189 с.
23. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения // Отчет об Европ. конф. ВОЗ на уровне министров, ВОЗ. 2006.
24. Пизова Н. В. Когнитивные нарушения в детском возрасте // Педиатрия. – 2011. – № 4.
25. Путилина М. В. Современные представления о ноотропных препаратах // Лечащий врач: Журнал для практикующего врача. – 2006. – № 5. – С. 10–14
26. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2002. 1488 с.
27. Штрыголь С. Ю., Кортунова Т. В., Штрыголь Д. В. Побочные эффекты ноотропных средств // Провизор. – 2003. – № 11.
28. Mohamed A. D., Sahakian B. J. The ethics of elective psychopharmacology // Int J Neuropsychopharmacol. – 2012 May; 15 (4):559-71.
29. Froestl W., Muhs A., Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors J Alzheimers Dis. – 2012. Jan 1; 32 (4):793-887.
30. Froestl W., Muhs A., Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 2: drugs interacting with enzymes. J Alzheimers Dis. – 2013; 33 (3):547-658.
31. Froestl W., Muhs A., Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 2: drugs interacting with enzymes. J Alzheimers Dis. – 2013; 33 (3):547-658.
32. Roesler R., Schröder N. Cognitive enhancers: focus on modulatory signaling influencing memory consolidation. Pharmacol Biochem Behav. – 2011. Aug; 99 (2):155-63.
33. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical use. CNS Drug Rev. – 2005. – V. 11. – P. 169–182.

Рецензенты:

Гараев Рамиль Руфиахметович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань.

Семина Ирина Ивановна, д-р мед. наук., профессор кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань.